

niem metod proteonomiki może doprowadzić do istotnego postępu w onkologii.

105.

WYNIKI MIĘDZYOŚRODKOWYCH, PROSPEKTYWNYCH, KONTROLOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH NAD OPTIMALIZACJĄ ROZPOZNAWANIA I LECZENIA RAKA ŻOŁĄDKA

Popiela T., Kulig J., Kołodziejczyk P.

I Katedra Chirurgii Ogólnej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Rak żołądka, pomimo obserwowanego w całym świecie, również w Polsce malejącego trendu w zapadalności, należy do najczęściej występujących nowotworów złośliwych. Aktualnie w Polsce notuje się ponad 5500 nowych zachorowań rocznie. Polski consensus w sprawie raka żołądka to zasady leczenia i rozpoznawania tego schorzenia mające obowiązywać w naszym kraju. Zasady postępowania ujęte w konsensusie oparte zostały w głównej mierze na wynikach trwających od 25 lat Polskich Badań. Do tej pory prospektywne badania kliniczne objęły grupę ponad 4000 chorych leczonych chirurgicznie lub w skojarzeniu z chemio- i chemioimmunoterapią co stanowi unikatowy w skali światowej materiał kliniczny. Autorzy pracy omawiają szczegółowo zasady postępowania diagnostycznego i terapeutycznego przyjęte w aktualnym konsensusie. Najważniejsze zasady postępowania u chorych z rakiem żołądka, zalecają wykonywanie całkowitej resekcji żołądka w większości przypadków raka zaawansowanego, wykonywanie wycięcia regionalnych węzłów w zakresie minimum D2 oraz włączanie chorych z zaawansowanych rakiem do randomizowanych badań klinicznych nad leczeniem skojarzonym w tym chemioterapii i radioterapii. Consensus szczegółowo określa zakres przeprowadzania badań w celu okołooperacyjnej oceny stopnia zaawansowania nowotworu, techniczne zasady przeprowadzania zabiegów resekcyjnych i elementy dokumentacji klinicznej w tym obowiązujące klasyfikacje i podziały. Consensus określa również zasady obserwacji chorych po leczeniu oraz postępo-

wania paliatywnego i w przypadkach wznowy procesu nowotworowego.

106.

POTENCJALNE ZNACZENIE BAKTERIOFAGÓW W ZWALCZANIU NOWOTWORÓW

Dąbrowska K., Opolski A., Wietrzyk J., Światała-Jeleń K., Boratyński J., Nasulewicz A., Chybcika A., Zabel M., Weber-Dąbrowska B., Nowaczyk M., Kniotek M., Wierzbicki P., Kujawa M., Kłosowska D., Ahmed A., Rybka J., Piasecki E., Górski A.

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu, Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej AM we Wrocławiu, Katedra Histologii i Embriologii AM we Wrocławiu, Instytut Transplantologii i Instytut Biostruktury AM w Warszawie

Cel pracy: Bakteriofagi to wirusy specyficznie zakażające i niszczące bakterie, powszechnie występujące w środowisku i obecne w organizmach ssaków. Mogą być stosowane do zwalczania lekoopornych zakażeń bakteryjnych. Ostatnio zainteresowanie terapią fagową znacznie wzrosło (Lancet Infect. Dis. 2003,3,394; Science 2002,298,728-31). W analizie teoretycznej białek kapsydu T4 wykazaliśmy poprzednio obecność motywu KGD (ligand integryn beta3), potencjalnie umożliwiającego bakteriofagom oddziaływanie z komórkami eukariotycznymi (www.medicimmunol.com/content/2/1/2). W niniejszej pracy wykazujemy aktywność przeciwnowotworową bakteriofagów oraz przedstawiamy molekularne podłoże obserwowanego efektu.

Materiał i metodyka: Bakteriofagi: T4 i HAP1 w formie lizatów, preparatów oczyszczonych (LPS<10U) i znakowanych fluorescencyjnie. Mysz: C57Bl/6J i Nu/Nu. In vivo: oceniano liczbę kolonii czerniaka B16 w płucach myszy (podanie dożylnie). In vitro: oceniano zdolność bakteriofagów do wiązania z mysimi oraz ludzkimi komórkami nowotworowymi: czerniaka (B16, Hs294T), raka płuc (LLC, A549) oraz wpływ na to wiązanie inhibitorów (przeciwciała i syntetyczne peptydy) integryn z grupy beta3 (testy biolo-

giczne, mikroskopia elektronowa, konfokalna).

Wyniki: Podawanie lizatów T4 i HAP1 myszom obciążonym czerniakiem B16 prowadziło do znacznego obniżenia ilości kolonii nowotworowych w płucach: odpowiednio o 47% i 80% u myszy C57Bl/6 oraz 60% i 70% u myszy bezgrasiczych. Obserwowano wiązanie bakteriofagów do błon komórek nowotworowych w mikroskopie elektronowym i konfokalnym. W testach biologicznych wykazano blokowanie wiązania fagi-komórki nowotworowe przez inhibitory integryn beta3.

Wnioski: W niniejszej pracy wykazaliśmy, że bakteriofagi mogą wiązać się z komórkami ssaków, prawdopodobnie poprzez integryny beta3. Co więcej, wykazują one istotną aktywność przeciwprzerzutową. Wiadomo, że inhibitory integryn beta3 mają silne działanie przeciwprzerzutowe. Sądzimy, że jest to podłożem opisanej przez nas aktywności przeciwprzerzutowej bakteriofagów. Nasze badania rzucają zupełnie nowe światło na rolę bakteriofagów i sugerują, że mogą one odgrywać istotną rolę w obronie przeciwnowotworowej organizmu.

107.

POTENCJALNE PRZECIWNOWOTWOROWE DZIAŁANIE STATYN

Jakóbisiak M., Feleszko W., Gołąb J.

Akademia Medyczna, Zakład Immunologii

Statyny, które znalazły zastosowanie w leczeniu i zapobieganiu hipercholesterolemii, są inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo koenzymu A (HMG-CoA). Enzym odpowiada za redukcję HMG-CoA do mewalonianu. Mewalonian jest prekursorem w syntezie pochodnych izoprenoidowych, do których należy: cholesterol, dolichole i ubiquinon. Ponadto, pochodzące z mewalonianu grupy prenylowe umożliwiają odpowiednią lokalizację i funkcję w komórce wielu białek takich jak białka Ras i Rho. Dlatego też, oprócz zdolności obniżania poziomu cholesterolu, statyny wywierają wieloraki wpływ na wiele istotnych funkcji komórkowych takich jak proliferacja, różnicowanie i przeżycie, a także biorą udział

w regulacji kształtu i ruchu komórek. Wykazano, że statyny hamują proliferację i indukują apoptozę w wielu różnych komórkach nowotworowych. Wykazano również ich działanie przeciwnowotworowe na modelu czerniaka, raka piersi, raka trzustki, włókniakomięsaka, glejaka, neuroblastoma i chłoniaka u zwierząt. Statyny hamowały również powstawanie przerzutów. W badaniach przedklinicznych wykazano również, że statyny zdolne są do potęgowania działania przeciwnowotworowego niektórych cytokin i chemioterapeutyków. Mechanizm molekularny odpowiedzialny za przeciwnowotworową aktywność statyn nie został w pełni wyjaśniony. Wydaje się jednak, że w mechanizmie tym istotną rolę odgrywa interferencja z czynnością GTPaz z rodziny Ras i Rho, hamowanie aktywności niektórych kinaz zależnych od cyklin i aktywacja niektórych inhibitorów kinaz zależnych od cyklin. Opublikowano wyniki kilku prób klinicznych I, II i III fazy z użyciem statyn u chorych na różne nowotwory. Choć celem tych wczesnych prób klinicznych nie była ocena aktywności terapeutycznej i wszelkie wnioski z tych prób należy na tym etapie uznać za przedwczesne, to jednak wstępne konkluzje z tych badań sugerują brak istotnego efektu leczniczego statyn u pacjentów z nowotworami. Jednakże, wyniki jednego z tych badań wskazują na możliwość wzmagania przez statyny działania przeciwnowotworowego niektórych chemioterapeutyków. Ponieważ jednak toksyczne objawy uboczne stosowania statyn obserwowano szczególnie w ich kombinacji z niektórymi innymi lekami, dlatego też planowanie badań klinicznych z użyciem statyn w połączeniu z innymi lekami u chorych na nowotwory powinno być nacechowane wyjątkową ostrożnością.